

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
31 mai 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/37832 A2

(51) Classification internationale des brevets?:
A61K 31/425

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/03272

(22) Date de dépôt international:
24 novembre 2000 (24.11.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/14765 24 novembre 1999 (24.11.1999) FR

(71) Déposant: AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs: BOHME, Andrees; 32, rue Vitruve, F-75020 Paris (FR). HENDERSON, Christopher; 21, résidence Cassis-Bellevue, Bâtiment I, F-13260 Cassis (FR).

(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:
— Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: COMBINATION OF RILUZOLE AND GABAPENTIN AND USE THEREOF AS MEDICINE

(54) Titre: ASSOCIATION DE RILUZOLE ET DE GABAPENTINE ET SON UTILISATION COMME MEDICAMENT

(57) Abstract: The invention concerns the combination of riluzole and gabapentin or one of their pharmaceutically acceptable salts and its use as medicine in particular for use in preventing and /or treating motor neuron disorders.

(57) Abrégé: La présente invention concerne l'association de riluzole et de gabapentine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables et son utilisation comme médicament utile notamment pour la prévention et/ou le traitement des maladies motoneuronales.

WO 01/37832 A2

ASSOCIATION DE RILUZOLE ET DE GABAPENTINE
ET SON UTILISATION COMME MEDICAMENT

La présente invention concerne l'association de riluzole et de gabapentine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables et son utilisation comme médicament
5 utile notamment pour la prévention et/ou le traitement des maladies motoneuronales.

Les maladies motoneuronales incluent notamment la sclérose latérale amyotrophique, l'amyotrophie spinale progressive, l'amyotrophie spinale infantile et la sclérose latérale primaire. Elles résultent d'une perte progressive des motoneurones dans la moelle épinière.

10 La sclérose latérale amyotrophique (SLA) également connue sous le nom de maladie de CHARCOT et maladie de LOU GEHRIG a été décrite pour la première fois par CHARCOT en 1865. Elle est la maladie motoneuronale la plus importante. La SLA est une maladie mortelle résultant de la dégénérescence des motoneurones. La maladie s'accompagne d'une paralysie progressive, conduisant à la perte des fonctions
15 motrices et respiratoires puis à la mort dans un délai de deux à huit ans après l'apparition des premiers symptômes.

A ce jour, seul le riluzole (2-amino-6-trifluorométhoxybenzothiazole) est commercialisé sous le nom de RILUTEK^R pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Le riluzole permet principalement de ralentir la progression de la
20 maladie.

La gabapentine a également été préconisée pour le traitement des maladies neurodégénératives et notamment de la sclérose latérale amyotrophique (brevet US5084479). La gabapentine est actuellement commercialisée sous le nom de NEURONTIN^R pour le traitement des épilepsies.

25 Il a maintenant été trouvé que l'association de riluzole et de gabapentine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables permet d'augmenter la survie des

motoneurones d'une manière plus importante que le riluzole seul ou la gabapentine seule.

L'effet de l'association a été étudié sur la mort cellulaire de motoneurones purifiés de rat induite par des sérums de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique.

- 5 Des motoneurones purifiés préparés à partir de moelle épinière d'embryons de rat de 14 jours de gestation sont cultivés en présence de concentrations optimales de « Brain-Derived Neurotrophic Factor » (BDNF) recombinant, un des principaux facteurs neurotrophique de survie des motoneurones. 22 heures après, le riluzole et la gabapentine sont ajoutés aux motoneurones soit seuls soit en association. Après
- 10 encore 2 heures, des dilutions de sérums dialysés de patients atteints de SLA sont ajoutés. Le jour suivant le nombre de motoneurones survivants est évalué par comptage direct au microscope à contraste de phase.

Méthodes

Composés

- 15 La solution mère de riluzole utilisée dans ce test est préparée de la manière suivante : 5 mg de riluzole sont ajoutés à 0,105 ml d'une solution d'acide chlorhydrique (1M). La solution est agitée puis on ajoute 2,1 ml d'eau bidistillée.

La solution mère de gabapentine est préparée directement par dissolution de 17,1 mg de gabapentine dans 1 ml d'eau bidistillée.

- 20 Les solutions ainsi obtenues peuvent être conservées à 4°C pendant 24 heures maximum.

Toutes les dilutions sont préparées extemporanément dans le milieu de culture complet, immédiatement avant le traitement des cellules.

Purification des motoneurones

Des embryons de rats de 14 jours de gestation (Charles River, France) sont récupérés après sacrifice de la mère, sous anesthésie au CO₂, par élévation cervicale. Ces embryons sont placés en tampon phosphate (« phosphate-buffered saline », PBS) exempt de calcium et de magnésium (Life Technologies).

- 5 Une population homogène de motoneurones purifiés est obtenue en utilisant les méthodes décrites par HENDERSON et coll [Henderson, C. E., Bloch-Gallego, E., and Camu, W. (1995). Purified embryonic motoneurons. *In* «Nerve cell culture : a practical approach» (J. Cohen and G. Wilkin, Eds.), pp. 69-81. Oxford University Press, London.] et ARCE et coll. [Arce, V., Garcès, A., de Bovis, B., Filippi, P.,
- 10 Henderson, C., Pettmann, B., and deLapeyrière, O. (1999). Cardiotrophin-1 requires LIFRbeta to promote survival of mouse motoneurons purified by a novel technique. *J Neurosci Res* 55, 119-126]. Sauf mention contraire, la composition des milieux utilisés est identique à celle indiquée dans ces références. Des moelles épinières d'embryons de rat de 14 jours de gestation sont disséqués dans du PBS stérile et les
- 15 moitiés ventrales de chaque moelle contenant les motoneurones sont sous-disséquées. Elles sont ensuite coupées en petits morceaux à l'aide d'un scalpel et traitées avec de la trypsine (0,25%, poids/volume) dans un milieu F10 exempt de calcium et de magnésium (Life Technologies). Après 15 minutes, la trypsine est remplacée par un milieu de culture complet L15 sans bicarbonate (commercialisé par Life
- 20 Technologies, Inc.) et les neurones spinaux sont dissociés par une série de triturations de plus en plus fortes. La trypsine et les débris cellulaires sont séparés par centrifugation à travers une couche d'albumine sérique de boeuf (« bovine serum albumin », BSA) à 4%. La première étape de purification s'effectue sur un gradient de 6,8% de métrizamide. La fraction de faible densité contenant les motoneurones est
- 25 centrifugée sur une couche de BSA et ensuite repurifiée par immuno-sélection à l'aide d'une colonne magnétique (Miltenyi Biotec Inc). A cette fin, les cellules sont remises en suspension dans 50 µl de PBS + 0,5 % de BSA mélangé à 50 µl de l'anticorps 192 qui reconnaît le récepteur neurotrophine de faible affinité p75^{NTR} spécifiquement exprimé par les motoneurones à ce stade de développement. Après

incubation à 4°C pendant 10 minutes, les motoneurones sont centrifugés sur BSA. Les cellules sont mises à nouveau en suspension dans 80 µl de PBS + 0,5 % de BSA et 20 µl de perles magnétiques greffées en surface avec des anticorps de lapin anti-souris, puis incubées à 4°C pendant 15 minutes. Les cellules sont ensuite
5 recentrifugées sur BSA et passées dans une colonne magnétique. Les cellules éluées sont de gros neurones; 80 à 90% de ceux-ci pouvant être montrés par immunomarquage comme exprimant la protéine Islet-1, un marqueur spécifique des motoneurones.

Culture des motoneurones

10 Les motoneurones purifiés sontensemencés à une densité de 1000 motoneurones par puits dans des puits de 16 mm préalablement enduits de polyornithine-laminine. Le milieu de culture est le milieu Neurobasal complémenté avec le complément B27 (Life Technologies) et 2 % de sérum de cheval mais sans antibiotique, le volume total étant de 0,5 ml. Les motoneurones sont ensemencés en présence de facteur
15 neurotrophique BDNF (1ng/ml; Sigma) et laissés en sédimentation pendant 22 heures pendant lesquelles elles s'attachent au support et développement des neurites. Le riluzole ($3 \cdot 10^{-5}$ M) et la gabapentine (10^{-5} M) sont ajoutés soit séparément soit en association dans des séries de 4 puits. Deux heures plus tard, un sérum dialysé de patient atteints de SLA est ajouté aux puits. Les motoneurones sont ensuite cultivés
20 pendant 1 jour à 37,2°C avant évaluation de leur survie.

Quantification de la survie des motoneurones

Les plaques de culture sont retirées de l'incubateur. Les puits contenant les motoneurones sont remplis complètement avec du milieu L15 (Life Technologies) tiède. Leur couvercle est ensuite remis en place de manière à former un ménisque
25 horizontal permettant l'observation de la surface entière du milieu de culture sous optiques à contraste de phase. Pour chaque puits, le nombre total de motoneurones est compté le long de 2 diamètres orthogonaux (x et y) du champ du microscope.

Compte-tenu du fait que la présence de sérum humain change la morphologie des motoneurones mêmes survivants, toutes les cellules portant des neurites et attachées au support de culture sont considérées comme étant en vie.

Analyse des données

- 5 Les valeurs de survie (c'est à dire le nombre de motoneurones par diamètre de puit) sont calculées comme la moyenne \pm SEM de 8 mesures pour 4 puits indépendants dans chaque expérience.

Les analyses statistiques sont effectuées en utilisant le test de Student (t-test).

Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau suivant :

10

Sérum SLA	0%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Riluzole (M)	0	0	3.15^{-5}	0	3.15^{-5}
Gabapentine (M)	0	0	0	10^{-5}	10^{-5}
Nombre de motoneurones (par expérience et par diamètre de puits)	13	3	7	6	12
	26	4	9	5	19
	19	0	4	5	18
	36	4	9	9	17
	33	2	11	2	18
	33	4	7	9	14
	25	5	6	1	23
	32	2	7	3	21
Moyenne (\pm SEM)	27,1 $\pm 2,8$	3,0 $\pm 0,6$	7,5 $\pm 0,8^*$	5,0 $\pm 1,1^*$	17,8 $\pm 1,3^{**}$

* $p=0,0003$

** p<00001

Le BDNF (1ng/ml) est ajouté dans toutes les expériences comme mentionné dans la technique générale.

Ces résultats démontrent que :

- 5 a - le sérum de malade atteint de SLA induit la mort de 89% des motoneurones même en présence de support neurotrophique, laissant donc 11 % de neurones survivants.
- b - lorsque le milieu est traité avec du riluzole seul, la survie des motoneurones est de 19%
- c - lorsque le milieu est traité avec la gabapentine seule, la survie des motoneurones
10 est de 8%
- d - lorsque le milieu est traité avec l'association de riluzole et de gabapentine, la survie des motoneurones est de 61%, mettant ainsi en évidence une synergie entre les deux molécules.

Le riluzole peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet US4370338.

- 15 La gabapentine peut être préparée selon la méthode décrite dans les brevets FR2294697 et US4024175.

- Comme sels pharmaceutiquement acceptables du riluzole et de la gabapentine, peuvent être notamment cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrate, sulfate, nitrate, phosphate ou organiques tels que acétate, propionate,
- 20 succinate, oxalate, benzoate, fumarate, maléate, méthanesulfonate, iséthionate, théophilline-acétate, salicylate, phénolphthalinate, méthylène-bis- β -oxynaphtoate ou des dérivés de substitution de ces dérivés.

L'association peut être employée par voie orale, parentérale ou rectale soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant l'association de riluzole et de gabapentine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables et/ou éventuellement en association avec un autre produit pharmaceutiquement compatible et physiologiquement actif.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, les principes actifs sont mélangés à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par

irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules
5 rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semisynthétiques ou des polyéthylèneglycols.

La présente invention concerne également l'utilisation de l'association de riluzole et de gabapentine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation d'un médicament utile pour la prévention et/ou le traitement des maladies
10 motoneuronales et, notamment, de la sclérose latérale amyotrophique, de l'amyotrophie spinale progressive, de l'amyotrophie spinale infantile ou de la sclérose latérale primaire.

La présente invention concerne également la méthode de prévention et/ou de traitement des patients atteints de maladies motoneuronales et, notamment, de la
15 sclérose latérale amyotrophique, de l'amyotrophie spinale progressive, de l'amyotrophie spinale infantile ou de la sclérose latérale primaire qui consiste à administrer au patient une association de riluzole et de gabapentine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables soit simultanément soit séparément soit de manière étalée dans le temps.

20 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement de 10 à 400 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 à 200 mg de riluzole et de 100 à 2400 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires de 100 à 400 mg de gabapentine.

25 D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

La présente invention concerne également une association dans laquelle on utilise 10 à 400 parties en poids de riluzole pour 300 à 2400 parties en poids de gabapentine.

REVENDICATIONS

- 1 - Association de riluzole et de gabapentine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
- 2 - Association selon la revendication 1 dans laquelle on utilise 10 à 400 parties en poids de riluzole pour 300 à 2400 parties en poids de gabapentine.
- 3 - Association selon l'une des revendications 1 ou 2 comme préparation combinée pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.
- 4 - Composition pharmaceutique constituée d'une association selon la revendication 1 à l'état pur ou en présence de tout diluant ou adjuvant compatible et pharmaceutiquement acceptable.
- 5 - Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament utile pour la prévention et/ou le traitement des maladies motoneuronales.
- 6 - Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament utile pour la prévention et/ou le traitement de la sclérose latérale amyotrophique.
- 7 - Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 3 pour la préparation d'un médicament utile pour la prévention et/ou le traitement de l'amyotrophie spinale progressive, de l'amyotrophie spinale infantile ou de la sclérose latérale primaire.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
31 mai 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/37832 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/425, A61P 25/00 // (A61K 31/425, 31:195)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR00/03272

(22) Date de dépôt international :
24 novembre 2000 (24.11.2000)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
99/14765 24 novembre 1999 (24.11.1999) FR

(71) Déposant : AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs: BOHME, Andrees; 32, rue Vitruve, F-75020 Paris (FR). HENDERSON, Christopher; 21, résidence Cassis-Bellevue, Bâtiment I, F-13260 Cassis (FR).

(74) Mandataire : MORVAN, Michèle; Aventis Pharma S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 21 mars 2002

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: COMBINATION OF RILUZOLE AND GABAPENTIN AND USE THEREOF AS MEDICINE

(54) Titre : ASSOCIATION DE RILUZOLE ET DE GABAPENTINE ET SON UTILISATION COMME MEDICAMENT

(57) Abstract: The invention concerns the combination of riluzole and gabapentin or one of their pharmaceutically acceptable salts and its use as medicine in particular for use in preventing and /or treating motor neuron disorders.

(57) Abrégé : La présente invention concerne l'association de riluzole et de gabapentine ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables et son utilisation comme médicament utile notamment pour la prévention et/ou le traitement des maladies motoneuronales.

WO 01/37832 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/03272

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/425 A61P25/00 //(A61K31/425,31:195)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, CANCERLIT, BIOSIS, MEDLINE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 446 570 A (WARNER LAMBERT CO) 18 September 1991 (1991-09-18) claims	1-7
Y	EP 0 558 861 A (RHONE-POULENC RORER SA) 8 September 1993 (1993-09-08) claims	1-7
Y	LOUVEL E ET AL: "Therapeutic advances in amyotrophic lateral sclerosis" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, GB, ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, vol. 18, no. 6, 1 June 1997 (1997-06-01), pages 196-203, XP004094506 ISSN: 0165-6147 page 202, column 2, paragraphs 2,4,6 -/--	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 2001

Date of mailing of the international search report

21/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/FR 00/03272

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROSS M A: "Acquired motor neuron disorders" NEUROLOGIC CLINICS, XX, XX, vol. 15, no. 3, August 1997 (1997-08), pages 481-500, XP002108929 page 490, paragraphs 2,3 page 491, paragraph 3 -----	1-7
Y	MITSUMOTO H. ET AL: "Drug combination treatment in patients with ALS: Current status and futur directions." NEUROLOGY, (1996) 47/4 SUPPL. (S103-S107)., XP000972165 page S104; column 1, paragraph 5 page S106; column 1, paragraph 6 -column 2, paragraph 2 -----	1-7
Y	LAI, EUGENE C.: "Therapeutic developments in amyotrophic lateral sclerosis" EXPERT OPIN. INVEST. DRUGS (1999), 8(4), 347-361, 1999, XP000972140 page 351, column 1, paragraph 2 -column 2, paragraph 2 page 356, column 2, paragraph 3 -----	1-7

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/03272

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0446570	A	18-09-1991	US 5084479 A 28-01-1992
			AT 125701 T 15-08-1995
			DE 69111642 D1 07-09-1995
			DE 69111642 T2 25-01-1996
			DK 446570 T3 27-11-1995
			EP 0446570 A2 18-09-1991
			HK 1005166 A1 24-12-1998
			JP 2903434 B2 07-06-1999
			JP 4210915 A 03-08-1992
EP 0558861	A	08-09-1993	FR 2688138 A1 10-09-1993
			AT 149833 T 15-03-1997
			AU 666150 B2 01-02-1996
			AU 2948292 A 05-10-1993
			CA 2117466 A1 16-09-1993
			CZ 9402120 A3 15-12-1994
			DE 69218255 D1 17-04-1997
			DE 69218255 T2 11-09-1997
			DK 627919 T3 12-05-1997
			EP 0558861 A1 08-09-1993
			EP 0627919 A1 14-12-1994
			ES 2098558 T3 01-05-1997
			WO 9317683 A1 16-09-1993
			GR 3022797 T3 30-06-1997
			HU 70946 A2 28-11-1995
			IL 103493 A 23-07-1996
			JP 2713384 B2 16-02-1998
			JP 7504655 T 25-05-1995
			KR 190296 B1 01-06-1999
			MX 9206109 A1 01-09-1993
			NO 943256 A 02-09-1994
			RU 2110260 C1 10-05-1998
			SK 104794 A3 10-05-1995
			US 5527814 A 18-06-1996
			ZA 9208213 A 30-04-1993

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Date de l'Examen International No

PCT/FR 00/03272

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/425 A61P25/00 //(A61K31/425,31:195)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, EMBASE, CHEM ABS Data, CANCERLIT, BIOSIS, MEDLINE, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 446 570 A (WARNER LAMBERT CO) 18 septembre 1991 (1991-09-18) revendications	1-7
Y	EP 0 558 861 A (RHONE POULENC RORER SA) 8 septembre 1993 (1993-09-08) revendications	1-7
Y	LOUVEL E ET AL: "Therapeutic advances in amyotrophic lateral sclerosis" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES,GB,ELSEVIER TRENDS JOURNAL, CAMBRIDGE, vol. 18, no. 6, 1 juin 1997 (1997-06-01), pages 196-203, XP004094506 ISSN: 0165-6147 page 202, colonne 2, alinéas 2,4,6	1-7

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe*** Catégories spéciales de documents cités:**

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 novembre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/11/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De n de Internationale No
PCT/FR 00/03272

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	ROSS M A: "Acquired motor neuron disorders" NEUROLOGIC CLINICS, XX, XX, vol. 15, no. 3, août 1997 (1997-08), pages 481-500, XP002108929 page 490, alinéas 2,3 page 491, alinéa 3 -----	1-7
Y	MITSUMOTO H. ET AL: "Drug combination treatment in patients with ALS: Current status and futur directions." NEUROLOGY, (1996) 47/4 SUPPL. (S103-S107)., XP000972165 page S104, colonne 1, alinéa 5 page S106, colonne 1, alinéa 6 -colonne 2, alinéa 2 -----	1-7
Y	LAI, EUGENE C.: "Therapeutic developments in amyotrophic lateral sclerosis" EXPERT OPIN. INVEST. DRUGS (1999), 8(4), 347-361, 1999, XP000972140 page 351, colonne 1, alinéa 2 -colonne 2, alinéa 2 page 356, colonne 2, alinéa 3 -----	1-7

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dr n de Internationale No

PCT/FR 00/03272

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0446570 A	18-09-1991	US 5084479 A	28-01-1992
		AT 125701 T	15-08-1995
		DE 69111642 D1	07-09-1995
		DE 69111642 T2	25-01-1996
		DK 446570 T3	27-11-1995
		EP 0446570 A2	18-09-1991
		HK 1005166 A1	24-12-1998
		JP 2903434 B2	07-06-1999
		JP 4210915 A	03-08-1992
EP 0558861 A	08-09-1993	FR 2688138 A1	10-09-1993
		AT 149833 T	15-03-1997
		AU 666150 B2	01-02-1996
		AU 2948292 A	05-10-1993
		CA 2117466 A1	16-09-1993
		CZ 9402120 A3	15-12-1994
		DE 69218255 D1	17-04-1997
		DE 69218255 T2	11-09-1997
		DK 627919 T3	12-05-1997
		EP 0558861 A1	08-09-1993
		EP 0627919 A1	14-12-1994
		ES 2098558 T3	01-05-1997
		WO 9317683 A1	16-09-1993
		GR 3022797 T3	30-06-1997
		HU 70946 A2	28-11-1995
		IL 103493 A	23-07-1996
		JP 2713384 B2	16-02-1998
		JP 7504655 T	25-05-1995
		KR 190296 B1	01-06-1999
		MX 9206109 A1	01-09-1993
		NO 943256 A	02-09-1994
		RU 2110260 C1	10-05-1998
		SK 104794 A3	10-05-1995
		US 5527814 A	18-06-1996
		ZA 9208213 A	30-04-1993

THIS PAGE BLANK (USPTO)